FOLIA MEDICA

PERIODICO BIMENSILE

DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA

Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli

Studi sull' intossicazione proteica. V. Comportamento della pressione del sangue e della respirazione.

DI

F. PENTIMALLI

(Estratto dal n. 11, 1921)

Stab. Tip. E. Ricciardi - Napoli, Via S. Biagio dei Librai, 39

Studi sull' intossicazione proteica. V. Comportamento della pressione del sangue e della respirazione.

DI

F. PENTIMALLI

I presenti esperimenti sono stati fatti con lo scopo di vedere come si comporta la pressione del sangue e la respirazione, per l' introduzione parenterale di proteine eterogenee all' organismo. Le ricerche fatte, sin'ora, circa questo argomento, si riferiscono intorno alle due seguenti questioni:

1.° all' abbassamento della pressione sanguigna e alla incoagulabilità del sangue che determina una iniezione endovenosa di peptone, praticata ad un animale a digiuno, in dose sufficiente (circa g. 0,30 per Kg. di peso, *Fano*, 1881).

2.° all' abbassamento della pressione e ai disturbi della respirazione, come fenomeni caratteristici e costanti dello shock anafilattico per reiniezione di antigeni albuminoidi.

Quanto alla prima quistione ricorderò che, dopo *Fano*, molti autori se ne occuparono, confermando, in linea generale, i suoi risultati, nello stesso animale di esperimento da lui adoperato (cane). Per altri animali, il fenomeno fu meno studiato. *Spongaro* si è occupato dell' azione del peptone negli uccelli, *Persano* sui rospi e sulle tartarughe, nelle quali sembra che il meccanismo dell' azione

del peptone sia diverso che nel cane, poichè in questo animale è necessaria l' attività del fegato per il verificarsi dell' incoagulabilità del sangue, mentre nei rospi il fenomeno avviene anche dopo estirpazione del fegato. Inoltre, secondo *Persano*, nei conigli manca la tipica azione del peptone sulla circolazione e sulla coagulabilità del sangue, poichè questo animale sopporta grandi quantità di peptone, senza mostrare alcun fenomeno; e nelle cavie quantità di gr. 0.5-0.6 pro Kg, non producono alcun fenomeno tossico, e la coagulabilità del sangue non è in alcun modo influenzata. *Biedl* e *Kraus* hanno invece più recentemente sostenuto che la iniezione intravenosa di peptone (3 c. c. di una soluzione al 10 °/₀ per cavie di 250-300 gr.) è tossica per le cavie, nelle quali produce spasmo dei muscoli bronchiali, ed in conseguenza, enfisema e rigidità polmonare (Volumen pulmonum acutum).

Quanto alla seconda quistione, ricorderò che l' analisi sperimentale dei sintomi anafilattici, ha dimostrato essere l' abbassamento della pressione del sangue uno dei fenomeni più caratteristici. Nel cane, l' osservazione di *Richet* fu confermata da *Biedl e Kraus*, *Arthus*, *Kraus e Volk*, *Manwarig*, *Nolf* ecc. *Biedl* e *Kraus* riferiscono le cause di tale abbassamento ad una diminuizione delle resistenze periferiche, determinata da una subitanea dilatazione dei vasi degli organi addominali. Secondo questi autori, inoltre, la vaso-dilatazione non è di origine centrale, ma si deve riferire ad una paralisi degli apparati vaso motori periferici. Nel coniglio e nelle cavie molti autori (*Arthus*, *Schott*, *Friedberger*, *Hartoch*, *Auer*) confermarono l' abbassamento della pressione già notato nel cane. In questi animali, si osserva, dapprima, un aumento iniziale della pressione sanguigna, dopo circa un minuto comincia la diminuizione della pressione arteriosa, che dopo due - cinque minuti può perfino raggiungere 20 - 10 mm. di mercurio e che è certamente di genesi periferica, perchè non si può impedire distruggendo preventivamente il cervello o il midollo (Auer). Le cause prime, però, sembrano doversi riferire, nel coniglio, ai disturbi gravi dell' attività cardiaca (Auer).

La funzione respiratoria fu studiata a lungo nelle reazioni anafilattiche dei diversi animali, ed è degno di nota che soltanto nei cani non si producono disturbi di essa, o si producono in piccolo grado, mentre in quasi tutti gli altri animali di esperimento fu constatato che la reiniezione di antigeno albuminoide, causa tipici fenomeni dispnoici ed asfittici. La dispnea si presenta dapprima con carattere inspiratorio; in seguito, le variazioni di volume dei polmoni nella respirazione diventano sempre più piccole, rimanendo i polmoni immobilizzati in posizione inspiratoria. Secondo *Auer* e *Lewis*, le cause di questi disturbi della respirazione, sono da ricer

carsi in una contrazione tetanica della muscolatura liscia dei bronchi, di genesi periferica, poichè nè l' estirpazione del cervello, nè la distruzione del midollo, nè la sezione di entrambi i vaghi o l' intossicazione con curaro, sono capaci di variare il decorso dell'asfissia.

Dalle ricerche sopra riferite, risulta dunque, che finora fu investigato o l' effetto di una iniezione di peptone sul respiro e sul circolo, o i disturbi conseguenti in questi due sistemi a causa della reiniezione di un antigeno albuminoide producente shock anafilattico.

I miei esperimenti invece, si propongono di studiare:

1.° — L' azione sulla pressione del sangue e sul respiro in seguito ad una iniezione endovenosa, in quantità sufficiente, di proteine eterogenee diverse.

2.° — L' azione su questi stessi sistemi, della medesima proteina, negli animali che avevano subìto precedentemente un lungo trattamento con la proteina stessa.

Materiale e metodo

Per le presenti ricerche furono usati esclusivamente conigli, nei quali la pressione sanguigna veniva misurata mettendo in comunicazione una delle arterie carotidi esterne con un manometro di Ludwig, la cui penna scriveva su di un cilindro a carta continua.

La respirazione veniva registrata mediante una mascherina di metallo, in connessione con un timpano a leva scrivente di Marey.

Le proteine eterogenee da me adoperate, sempre per iniezione endovenosa, sono le seguenti.

1. — Albumina di uovo e suoi derivati.

2. — Latte di vacca e suoi derivati.

3.° — Peptone.

Ciascuna di queste sostanze fu sperimentata su animali normali, e su animali che avevano subìto un lungo trattamento, come sarà detto particolarmente in seguito.

A — Albumina di uovo e suoi derivati

L' albumina di uovo fu usata intera, mediante accurata separazione dal tuorlo. Poichè questa sostanza è assai vischiosa, ciò che costituisce un ostacolo alle iniezioni fatte con ago sottile, fu quasi sempre necessario agitarla a lungo con bacchetta di vetro; si forma così una fitta schiuma, la quale, dopo qualche tempo, si scioglie in un liquido che può facilmente utilizzarsi. Questo si indica come preparato A.

Dall' aibumina di uovo, per scissione idrolitica con alcali e suc-

cessiva precipitazione con acido cloridrico o con alcol etilico a 96°, furono ottenuti tre diversi derivati, che davano evidente la reazione del biureto, i quali si indicano, negli esperimenti, come preparato B, C, e D. — Una descrizione esatta del modo con cui questi preparati furono ricavati, si trova in altro mio lavoro (1), al quale rimando il lettore.

Esperimenti col preparato A

Coniglio N.° 1 — peso gr. 1850. — Pressione normale del sangue, corrispondente a 90 mm. di mercurio. — Numero degli atti respiratori in un minuto = 33.

Si iniettano nella vena marginale dell' orecchio 8 c. c. di Albumina A. Dopo circa 10 secondi, la pressione aumenta a 110 mm. e si mantiene per circa mezzo minuto; poi ritorna gradualmente a 90 mm. senza subire altre oscillazioni. La respirazione non si modifica per nulla, nè immediatamente dopo l' iniezione, nè in seguito.

Coniglio N° 2, peso gr. 2000. Pressione normale del sangue corrispondente a 96 mm, di mercurio. Numero degli atti respiratori in un minuto eguale a 44. Respiro piuttosto irregolare.

Dopo l' iniezione endovenosa di 8 c. c. di albumina A, non si osserva alcuna modificazione della pressione sanguigna o della respirazione.

Esperimenti col preparato B.

Coniglio N.° 3, peso gr. 2150. La pressione normale misurata alla carotide esterna destra corrisponde a 98 mm. di mercurio. La frequenza respiratoria è di 57 atti respiratorii al minuto. Nella vena marginale dell' orecchio si iniettano gr. 0,50 di albumina B. Immediatamente l' animale entra in dispnea, che è del resto di breve durata (di circa mezzo minuto); di poi la frequenza e la sequenza del respiro ritornano come prima della iniezione. La pressione del sangue subisce un leggero aumento: 108 mm. di mercurio, e tale si mantiene anche dopo cinque minuti dell'iniezione; in seguito ritorna gradualmente al normale.

Coniglio N° 4, peso gr. 1800. Questo animale era stato precedentemente trattato per due mesi con albumina B, di cui aveva ricevuto, per iniezione endovenosa, gr. 0.50 ogni settimana. Dopo questo tempo si fa l' esperimento come segue:

Pressione normale corrispondente a 92 mm, di mercurio. Nu-

---

(1) *Pentimalli.* Tossicità dell'albumina di uovo e suoi derivati. Gazzetta intern· di med. chir. igiene, Anno XXVI, N. 9 e 10.

mero degli atti respiratori per minuto eguale a 48. L' iniezione endovenosa della stessa quantità (gr. 0.50 di preparato B) non apporta alcuna modificazione al respiro e alla pressione, poichè nè immediatamente, nè in seguito, si osservano variazioni sul tracciato.

Esperimenti col preparato C.

Coniglio N° 5, peso gr. 2100. La pressione normale corrisponde a 100 mm. di mercurio; il respiro è un pò affrettato, 80 atti respiratori al minuto, ma regolare; si pratica una iniezione endovenosa di gr. 0.50 di preparato C, la quale provoca sulla pressione del sangue, dopo un brevissimo periodo (3-4 minuti) di innalzamento, un forte e rapido abbassamento, poichè, in 13 secondi, la pressione scende a 54 mm. A questo livello si mantiene per circa mezzo minuto, poi gradualmente va innalzandosi, e dopo due miuuti dalla iniezione raggiunge il valore di 138 mm. di mercurio. Una pressione così alta dura per qualche minuto, poi va lentamente diminuendo, ma dopo 15 minuti dall'iniezione è ancora di 110 mm. di mercurio.

Le modificazioni che subisce nello stesso tempo il respiro consistono, principalmente, in una prima fase, corrispondente al momento in cui la pressione rapidamente cade, nella quale le escursioni respiratorie sono più piccole; in una seconda fase, di breve, ma intensa dispnea, che si osserva solo al momento in cui la pressione raggiunge il suo più basso livello, mentre nel resto del tempo. in cui la pressione si mantiene assai diminuita, la dispnea cessa ed invece gli atti respiratori sono soltanto più deboli; ed infine in una terza fase, nella quale mentre la pressione va innalzandosi fino a raggiungere un livello più alto del normale, gli atti respiratori si rinforzano e diventano più frequenti, 102 respirazioni al minuto. La frequenza del respiro dura ancora per un certo tempo aumentata dopo la iniezione.

Coniglio N.° 6, peso dell' animale gr. 1900; pressione normale del sangue uguale 102 mm. di mercurio, numero degli atti respiratori per minuto uguale a 26. Si fa una iniezione endovenosa di gr. 0.50 di preparato C. — E si osservano le seguenti modificazioni della pressione e del respiro:

Dopo 10 secondi dalla iniezione, la pressione rapidamente (in 6 secondi) si abbassa fino a 74 mm. di mercurio, poi in 3 secondi, risale fino a 92 mm., si mantiene tale per circa 30 secondi, ed infine si innalza lentamente sino a 112 mm.; dopo un quarto d'ora dalla iniezione ritorna al normale.

Nel momento in cui la pressione arteriosa si abbassa, gli atti respiratori si fanno più deboli ma più frequenti, e al punto in cui

la pressione raggiunge il suo minore livello, l' animale rimane per circa 3 secondi in apnea: l' immobilità polmonare è in posizione espiratoria dell' organo. Con l' innalzarsi della pressione il respiro si fa più frequente (64 atti respiratori al minuto) e più forte. Ma in seguito anche la respirazione, con la pressione, ritorna al normale.

Coniglio N. 7, peso gr. 1950. Questo esperimento riguarda un animale che era stato precedentemente trattato con 7 iniezioni endovenose, ciascuna di gr. 0,50 di albumina C., e con intervallo di una settimana l' una dall' altra.

La pressione del sangue nel giorno dell'esperimento è di 106 mm. di mercurio, la respirazione è di 70 atti respiratori al minuto; l'animale è piuttosto inquieto, per cui la sequenza degli atti respiratori è irregolare. Dopo l' iniezione endovenosa di gr. 0,50 di albumina C, si ha un abbassamento della pressione sino a 84 mm. di mercurio, della durata però di appena 6 secondi, poi la pressione risale abbastanza rapidamente, e dopo due minuti della iniezione è ritornata quasi al normale (102 mm. di mercurio).

La irregolarità con cui l'animale respirava prima della iniezione non fa osservare gli effetti della iniezione su di essa. Tuttavia, non sembra dal tracciato che la respirazione sia stata molto influenzata immediatamente dopo l' iniezione. Ad ogni modo, dopo 2 minuti, il respiro è sicuramente normale.

B — Latte e suoi derivati.

Nei seguenti esperimenti fu usato latte di vacca appena munto dall'animale, previa sterilizzazione con alcool ed etere del capezzolo. Come derivato del latte fu usata caseina purissima Kahlbaum, che sciogliévo in soluzione fisiologica, con l'aggiunta di qualche cristallo di carbonato sodico.

Coniglio N. 8, peso gr. 1700; pressione del sangue normale corrisponde a 100 mm. di mercurio; numero degli atti respiratori eguale a 77 per miuuto.

Si fa una iniezione di 4 cmc. di latte nella vena marginale dell'orecchio. Subito dopo la iniezione, la pressioue del sangue comincia a discendere, e dopo 2 minuti raggiunge un valore corrispondente a 74 mm. di mercurio. Segue un periodo di circa 1 minuto, in cui la pressione si mantiene alla stessa altezza, poi gradatamente risale, e dopo circa 10 minuti ritorna normale.

Durante il graduale abbassamento della pressione, la respirazione si compie con atti respiratori meno forti del normale, ma non più frequenti; quando la pressione ha raggiunto il suo livello più basso, invece, gli atti respiratori sono più rinforzati e più frequenti, 98 al

minuto, per ritornare al normale con il ritorno della pressione alle condizioni normali.

Coniglio N. 9, peso gr. 1900. Questo animale aveva subito per lungo tempo, circa 3 mesi, un trattamento con latte di vacca, di cui, ogni 3 o 4 giorni, aveva ricevuto una iniezione endovenosa di 5 cmc.

Nel giorno dell'esperimento, la pressione del sangue è di 94 mm. di mercurio; la frequenza respiratoria è di 54 atti respiratori al minuto.

Si fa una iniezione di 5 cmc. di latte, e l'altezza della pressione si modifica di poco, poichè scende a 88, dopo circa 1 minuto e mezzo, per risalire gradualmente e lentamente all'altezza normale, che raggiunge dopo circa 5 minuti.

Coniglio N. 10, peso gr. 1700. Coniglio con pressione del sangue corrispondente a 100 mm. di mercurio, e con frequenza respiratoria eguale a 78 atti respiratori al minuto. Si fa una iniezione di gr. 1 di caseina e non si osservano modificazioni nè del respiro nè della pressione.

Consiglio N. 11, peso gr. 1820. Questo animale era stato precedentemente a lungo trattato con caseina, di cui aveva ricevuto, nello spazio di circa 3 mesi, 30 iniezioni, le prime 10 con gr. 0,50 di caseina, le successive con 0,80 della stessa sostanza.

Nel giorno in cui si fa l'esperimento, la pressione arteriosa è di 180 mm. di mercurio e la frequenza degli atti respiratori è di 66 al minuto. La inoculazione endovenosa di 1 gr. di caseina non produce alcuna modificazione nè sulla pressione nè sulla respirazione.

C — Peptone.

In questi esperimenti fu adoperato peptone di carne di Berna, quello stesso che è in uso nella pratica bacteriologica, come componente del terreno di cultura dei comuni germi.

Coniglio N. 12, peso gr. 2000. Pressione normale del sangue corrispondente a 112 mm. di mercurio, numero degli atti respiratori per minuto eguale a 66.

Si fa una iniezione di gr. 0,50 di peptone. La pressione del sangue subisce un leggiero abbassamento (100 mm. di mercurio) che è di breve durata, e a cui segue un graduale innalzamento, sino a 120 mm. di mercurio. Dopo circa 2 minuti dall'iniezione, la pressione è di nuovo scesa a 100 mm. di mercurio; si pratica allora una seconda iniezione, anche di gr. 0,50 di peptone, dopo della quale si verifica un nuovo leggero innalzamento, seguito da una leggera depressione, sino a 92 mm. di mercurio. Dopo 15 minuti dalla seconda

iniezione, la pressione è ritornata al normale. La respirazione, per effetto della prima iniezione, si rinforza leggermente e si fa alquanto più frequente; (80 atti respiratori al minuto), per azione della seconda iniezione gli stessi effetti sono ancora più evidenti.

Coniglio N. 13, peso gr. 2100. Un lungo trattamento, di circa 5 mesi, aveva subito questo animale con quantità di peptone, variabili da gr. 0,50 a 1 gr., iniettato ogni 3-4 giorni. Nel giorno dello esperimento la pressione carotidea corrisponde a 104 mm. di mercurio, la frequenza di respiro è di 62 atti respiratori al minuto.

L'iniezione endovenosa di gr. 0,80 di peptone non ha modificato in alcun modo il valore della pressione, e la normalità degli atti respiratori.

Riassunto e conclusioni.

Dagli esperimenti sopra riportati risulta che, delle sostanze adoperate, i derivati dell'albumina di uovo (specialmente il preparato C) il latte, e, per quanto assai meno, anche il peptone, producono nei conigli normali un notevole abbassamento della pressione del sangue e disturbi dispnoici della funzione respiratoria. Invece, l'albumina di uovo integra e la caseina non modificano per nulla la attività di questi due sistemi. Per quanto riguarda la prima di queste due sostanze, i miei risultati si accordano con quelli di *Underhill*, che dopo iniezione di ovoalbumina cristallizzata, anche in considerevole quantità, non ha trovato alcuna modificazione della pressione arteriosa del sangue, nel cane.

La prima osservazione che si può quindi trarre da questi miei esperimenti, è che non tutte le proteine eterogenee, introdotte per via parenterale nell'organismo, riescono a disturbare la pressione del sangue e la respirazione; sembra invece che la molecola albuminoïde integra non è capace, come tale, di influire sul respiro e sulla pressione degli animali che subiscono per la prima volta l'azione di essa, ma i suoi prodotti di scissione al contrario, si dimostrano abbastanza tossici sotto questo riguardo. L'azione depressiva sulla pressione ed eccitante sul respiro del latte, non è facile dire a quale dei suoi componenti debba attribuirsi, poichè la caseina isolata non induce alcun disturbo sui sistemi che qui sono presi in considerazione. Tuttavia è possibile che nelle manipolazioni chimiche, necessarie per ottenere la caseina pura del latte, la sua attività vada perduta. Ed infine il peptone di Berna non produce, nel coniglio, quel grande effetto che produce il peptone Witte nel cane, ciò che si accorda con le ricerche di *Persano*.

Negli animali che erano stati sottoposti preventivamente ad un

lungo trattamento con le varie specie di proteine adoperate, la iniezione in circolo di queste sostanze o non ha modificato per nulla la pressione del sangue e la respirazione, o ha prodotto effetti di gran lunga minori. Sembrerebbe, dunque, che si possa ottenere una immunizzazione dei centri nervosi della pressione e della respirazione per l' azione continuata di sostanze che agiscono su di esse. Questa affermazione deve essere vagliata col sussidio delle considerazioni che riguardano ciò che avviene in un animale per l' introduzione parenterale di proteine eterogenee. È noto che, dopo un certo intervallo di tempo dalla prima iniezione di queste sostanze, si produce negli animali uno stato di aumentata sensibilità, per cui la reiniezione può provocare lo scoppio di fenomeni gravi, che può condurre all' esito letale (Shok anafilattico). Ma, superato questo stadio, l' animale risente assai meno, o quasi nulla, l' effetto di un' ulteriore introduzione di antigeno nel suo organismo, ciò che vuol dire che il suo organismo è immunizzato contro quel dato antigeno albuminoide. E se questo antigeno, negli animali normali era capace di produrre, alla prima iniezione, un abbassamento della pressione del sangue e disturbi dispnoici della funzione respiratoria, la mancanza di questi effetti in animali che hanno subito un lungo trattamento, può bene interpretarsi come una immunizzazione dei centri nervosi che presiedono all'attività di questi due sistemi. Un' altra ipotesi sarebbe quella che, negli animali precedentemente trattati, il composto antigeno-anticorpo non riesca più attivo per i suddetti centri. In tutti e due i casi è importante far rilevare questo risultato sperimentale, specialmente se si mette a confronto con il comportamento dei centri nervosi termo-genetici e termoregolatori, i quali, come risulta da altri miei esperimenti (1), reagiscono sempre, anche negli animali trattati per lunghi mesi, alla reiniezione dell' antigeno, producendo un aumento della temperatura del corpo.

E se, infine, si vuole ammettere che la variazione della pressione e l' alterazione del respiro, conseguente all' inoculazione parenterale delle proteine eterogenee, non abbiano una genesi centrale, ma siano di origine periferica, che cioè queste sostanze agiscano sugli apparati vaso-motori periferici e sui muscoli lisci dei bronchi, può essere sempre valida una delle due ipotesi sopra riferite, analogamente a quanto altri autori (*Dale*, *Yamanouchi*, *Hashimoto* e *Pick*) hanno stabilito per la sensibilizzazione specifica di muscoli, nervi, cellule epatiche ecc.

---

(1) *Pentimalli*. Studi sull' intossicazione proteina. VI. Comportamento della temperatura del corpo. Archivio di Scienze biologiche. 1921.

BIBLIOGRAFIA

Fano — Archiv für die ges. Physiologie. 1881.
Persano — Wiener Klin. Woch. 1909.
Biedl e Kraus — Zentralblatt. f. Physiologie. 1910
Arthus — Compt - rend. Acad. d. Scienc. 1919
Richet — L' anafilaxie. Alcan, Paris 1912
Kraus e Volk — Zeitschrift f. Immunitätsforschung. 1909.
Manwaring — „ „ „ 1910
Nolf — Arch. Intern. de Physiol. 1910
Scott — Journ of. Pathol. and. Bakter. 1919
Friedberger — Zeitschrift f. Immunitätsforschung. 1909
Friedberger e Hartoch — „ „ 1909
Auer — Iourn. of. experim. medic. 1911
Auer e Lewis — „ „ 1910
Dale — Journ. Pharm. and. exper. Therapeut. 1913
Yamanuchi — Ann. de l' Istitut Pasteur — 1909
Hashimoto e *Pick* — Zetschrift f. Immunitätsforschung. 1914
Underhill. — American Journ. of. Physiol. Vol. IX. 1903

FOLIA MEDICA

PERIODICO BIMENSILE DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA

DIRETTO DA

E. DE RENZI e P. CASTELLINO

Gli autori riceveranno cinquanta estratti gratuiti; per un numero maggiore di copie pagheranno le sole spese.

Inviare manoscritti, libri per recensioni, giornali di cambio ecc. alla Direzione di FOLIA MEDICA , *S. Lucia 29, Napoli*

Abbonamento annuo L. 20 per il Regno, Estero L. 30

Un numero separato L. 1.25

Inviare cartolina-vaglia alla Ditta ERNESTO RICCIARDI

Stabilimento tipografico : Via S. Biagio dei Librai 39 — NAPOLI — Telefono 12-07